**шеста наставна јединица- Метаболизам угљених хидрата:**

**Метаболизам гликогена –гликогенезаи гликогенолиза**

**Глуконеогенеза**

**Гликоген**

Гликоген је разгранати полисахарид,полимер D-глукозе (слика1(чија примарна функција је да организму да “брзу” енергију. Примарно се синтетише у јетри и скелетним мишићима, мада могу да га синтетишу мозак и материца; могу га синтетисати све ћелије нашег организма које имају ензимеза његову синтезу.Гликоген је аналог биљном скробу, па га често и зову животињски скроб. У цитоплазми се налази у облику гранула и игра веома важну улогу у циклусу глукозе у јетри. Гликоген формира енергетске резерве које могу врло брзо да се разложе до глукозе и искористе у организму, ако су потребе за глукозом повећане.



Слика 1. Структура молекула гликогена Слика 2. Гликоген у ћелији

Само онај гликоген који се налази у јетри (слика2) се може искористити за енергетске потребе читавог организма – регулација гликемије, док мишићне резерве гликогена се користе само за енергетске потребе мишића. Још мања количина се може наћи у бубрезима, у мозгу и у леукоцитима. Материца такође ствара резерве гликогена за време трудноће за потребе фетуса. Капацитет јетреза складиштење гликогена је ограничен на око 10% њене масе (250-300g), док у мишићима гликоген чини око 2% њихоиве масе у стању ситости, али с обзиром на укупну мишићну масу произилази да се три четвртине укупних резерви гликогена у организму налази у скелетним мишићима . Болести поремећеног метаболизма гликогена су гликогенозе. То су наследни поремећаји које одликује накупљање ненормалних облика гликогена или поремећаја у њиховој разградњи. Као последица тога присутна је мишићна слабост, а неке гликогенозе доводе и до ране смрти.

[Угљени хидрати](file:///G:\sr-el\%25D0%25A3%25D0%25B3%25D1%2599%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B8_%25D1%2585%25D0%25B8%25D0%25B4%25D1%2580%25D0%25B0%25D1%2582%25D0%25B8) које човек унесе путем хране се у јетри и мишићима претварају у [гликоген](file:///G:\w\index.php%3ftitle=%25D0%2593%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25B3%25D0%25B5%25D0%25BD&action=edit), који се складишти. Гликоген брзо сагорева и снабдева брзом енергијом. Тркачи могу да ускладиште око 2000 [kcal](file:///G:\sr-el\%25D0%259A%25D0%25B0%25D0%25BB%25D0%25BE%25D1%2580%25D0%25B8%25D1%2598%25D0%25B0) у гликогену у телу, што је довољно за око 32 км (20 миља) трчања. Многи тркачи кажу да после ове тачке трчање постаје знатно напорније. Како се резерве гликогена троше, тело мора да сагорева ускладиштене [масти](file:///G:\sr-el\%25D0%259C%25D0%25B0%25D1%2581%25D1%2582%25D0%25B8) да би обезбедило енергију, а масти не сагоревају толико ефикасно. Када се ово догоди, тркач осећа драматичан замор. Овај феномен се назива "ударањем у зид". По многим тренерима, циљ тренирања за маратон је да се максимизује ограничена количина расположивог гликогена, да замор кад се "удари у зид" не би био толико драматичан.

Важност гликогена као енергетске резерве:

Мишићи НЕ могу мобилисати масне киселине тако брзо као гликоген

Масне киселине се НЕ могу метаболисати АНАЕРОБНО

Масне киселине НЕ могу да се искористе за синтезу глукозе

Масне килелине НЕ могу да одрже НОРМАЛНУ ГЛИКЕМИЈУ

***Гликоген – структура***

Гликоген је велики разгранати полимер глукозе који у својој структури садржи преко 60 000 глукозидних остатака и има молекуларну масу од око 1 000 000 далтона. Мономери глукозе су најчешће везани α-1,4 гликозидним везама, мада се у гранама гликогена, које обично садрже од 1 до 12 глукозних мономера, могу наћи иα-1,6 гликозидне везе између глукоза.

Гликоген не садржи редукујући крај, јер “редукујући” крај глукозе (ОH група на C4 атому глукозе) је ковалентно везана за протеин гликогенин тзв. бета везама (за тирозин гликогенина).Гликогенин је димерски ензим гликозил трансфераза који се налази у самом средишту гликогена. грануле гликогена се састоје од гликогена, гликогенина и од ензима који учествују у синтези (гликогенеза) , као и у разградњи (гликогенолиза) гликогена.

**Гликогенеза**

Гликогенеза је процес синтезе гликогена који се углавном одвија у цитоплазми хепатоцита и ћелија скелетних мишића где су највећи депои овог једињења. Прекурсор за синтезу гликогена је молекул D-глукозе. Енергију за синтезу гликогена обезбеђује АТР (за фосфорилацију глукозе) и UTP. (слика 3)

1. Гликогенеза започиње фосфорилацијом глукозе у глукозо-6-фосфат, у јетри деловањем г**лукокиназе**, а у мишићима деловањем **хексокиназе**. У оба случаја неопходан је ATP и Mg2+ .

**Глукоза + ATP ------> глукозо-6-PO4 + ADP**

1. У наредној реакцији глукозо-6-фосфат се преводи у глукозо-1-фосфат, дејством ензима **фосфоглукомутазе**.

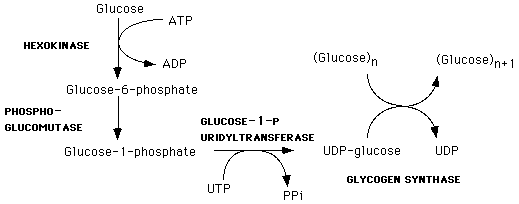
**Глукозо-6-PО4<------------> Глукозо–1- PО4**

1. Глукозо-1-фосфат и уридин-трифосфат (UTP) под утицајем UDPG-пирофосфорилазе реагују и настаје активни нуклеотид уридин-дифосфат-глукоза (UDP-глукоза).

**Глукозо-1-PО4 + UTP ---------> UDP- глукоза + PPi**

Директна конверзија глукозо-1Р у гликоген и фосфат је термодинамски неповољна у физиолошким условима. Активација гликозидних јединица врши се са UTP, а створена UDP-глукоза је енергијом богато једињење чија се енергија користим за формирање гликозидне везе. Пирофосфат PP**i** је други производ ове реакције и хидролизује се у два неорганска фосфата помоћу неорганске пирофосфатазе, која усмерава синтезу ка UDP-глукози.

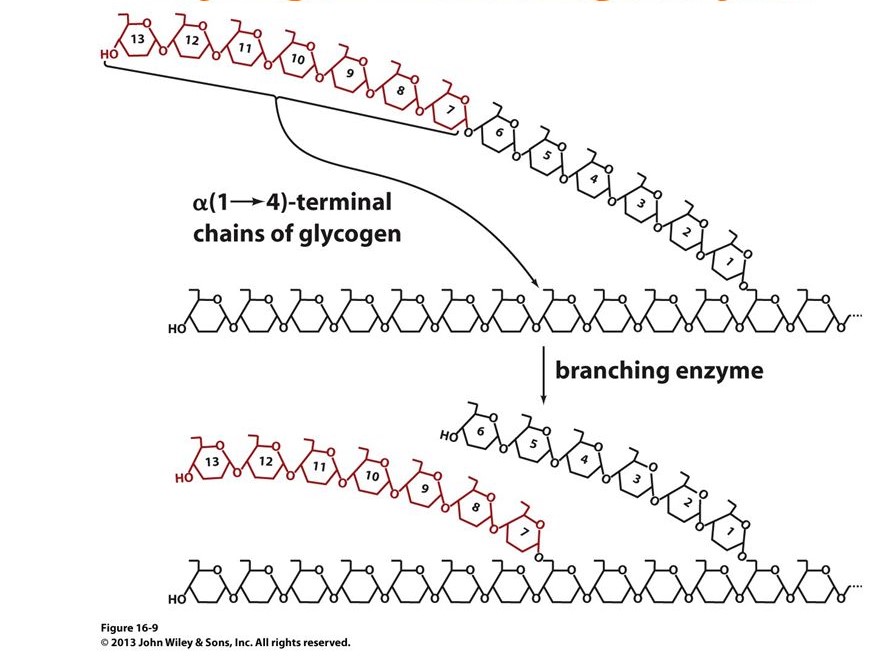
1. Ензим одговоран за уградњу глукозе у ланац гликогена је гликоген синтаза. Овај ензим омогућава стварање α1-4 гликозидне везе у глокогену и продужавање ланца молекула гликогена. Супстрати гликоген синтазе су UDP-глукоза и нередукујући крај гликогена. Реакција обухвата пренос глукозе са молекула UDP-глукозе на нередукујући крај растућег ланца гликогена и формирање нове гликозидне везе између хидроксилне групе угљеника на положају 1 активне глукозе и четвртог угљеника надолазећег гликозил остатка растућег ланца гликогена.



Слика 3. Реакције гликогенезе

Гликоген синтаза је ензим који је одговоран за елонгацију већ постојећег ланца гликогена, а није у стању да иницира синтезу ланца гликогена користећи слободну глукозу као акцептор глукозе из молекула активиране, UDP-глукозе. За започињања гликогенезе потребан је , зачетник овог процеса, остатак непотпуно разграђеног гликогена. У одсуству фрагмената гликогена, као прајмер служи специфични протеин, гликогенин који представља акцептор остатака глукозе. Хидроксилна група тирозинског остатка гликогенина служи као место везивања молекула глукозе из UDP-глукозе, а реакција је катализована **тирозин-гликозил трансферазом**. Након тога гликогенин аутокаталитички продужава ланац до седам остатака UDP-глукозе и гради прајмер за иницијацију синтезе гликогена. На овом ступњу почиње дејство гликоген-синтазе која даље наставља елонгацију ланца. Када гранула гликогена достигне одговарајућу величину овај молекул гликогенина се одваја.

1. Уколико би гликогенезу катализовао само ензим гликоген синтаза, молекул гликогена би био линеаран, неразгранат, са α1-4 гликозидним везама. Међутим, у синтези гликогена учествује и ензим гранања, захваљујући чијем дејству молекул гликоген аје изузетно рачваст (слика 4).Гранање такође повећава такође повећава број нередукујућих крајева на које се могу додати нови глузил остаци и тако убрзати синтеза гликогена, а самим тим и величина молекула. Када се ланац гликоген азахваљујући дејству гликоген синтазе продужи за најмање 11 гликозил остатака стварају се ослови за гранање гликогена што омогућује ензим гранања или **амило 1,4-1,6 трансглукозидаза.** Овај ензим преноси терминалне сегменте ланца од 5 до 8 гликозил остатака са нередукујућег краја ланца гликогена (кидајући при томе α-1,4 гликозидну везу) на хидроксилну групу С-6 атома гликозил остатка другог сегмента истог ланца и ствара се нова α-1,6 гликозидна веза. Енергија хидролизе α-1,4 гликозидне везе користи се за стварање α-1,6 гликозидне везе. Тачке гранања гликогена су одвојене међусобно са најмање 4 остатка глукозе. Нередукујући крајеви насталих грана гликогена могу даље да се продуже дејством ензима гликоген синтазе.



Слика 4. Активност ензима гранања

**Гликогенолиза**

Гликогенолиза је процес разградње гликогена до глукозе, а значајан је јер учествује у одржавању гликемије у стању гладовања. Гликоген из јетре процесом гликогенолизе може да задовољи енергетске потребе организма за период од око 12 сати. Грануле гликогена садрже и ензиме који учествују у његовом метаболизму, као и ензиме који регулишу те процесе.

Гликогенолиза се одвија на тај начин што се са нередкујућих крајева гликогена одваја један по један остатак глукозе. Разлагање до глукозо-6-фосфата одвија се уз учешће три ензима: гликоген-фосфорилазе, фосфоглукомутазе и ензима дегранања.

## 1. Разградња гликогена почиње дејством активиране гликоген фосфорилазе (у мишићима и у јетри). При томе се дешава **фосфоролитичка разградња** тј. увођење молекула неорганског фосфора. Дакле, овај процес се разликује од хидролитичке разградње, која укључује увођење молекула воде. Кидањем алфа-1,4 гликозидних веза из гликогена се, са нередукујућег краја, одваја одговарајући број молекула глукозо-фосфата. Гликоген фосфорилаза садржи ковалентно везан пиридоксал-фосфат који је неопходан кофактор у овој реакцији

###### Гликоген (н) + Pi<----->Гликоген (н-1) + Глукозо-1-фосфат

2. Скраћивање ланца полимера гликогена тече све до оног тренутка док се не приближи месту гранања главног ланца алфа-1,6 гликозидним везама**,** на растојање од 4 гликозил остатка. Тада делује ензим **трисахарид трансфераза**, која трисахарадни сегмент преноси на главни ланац, који се продужава. После премештања три гликозил остатка, место гранања је доступно дејству ензима дегранања (**амило-1,6-глукозидаза**) који кида алфа-1,6 гликозидну везу. То се одвија хидролитичким путем, и добија се молекул D-глукозе, а не глукозо –1-фосфат. Исти протеин који поседује два активна места показује активност оба ензима – трисахарид трансферазе и ензима дегранања.

3. Молекул глукозо-1-фосфата нити може да напусти интраћелијски простор и пређе у крв, нити може директно да се користи као енергетски материјал, јер се не разлаже гликолизом. Зато је неопходно да се под дејством **фосфоглукомутазе** преведе у глукозо-6-фосфат који може да се укључи у гликолизу. Глукозо-6-фосфат се може прикључити пентозо-фосфатном путу преко ензима глукозо-5-дехидрогеназе до стварања NADPHи пентоза.

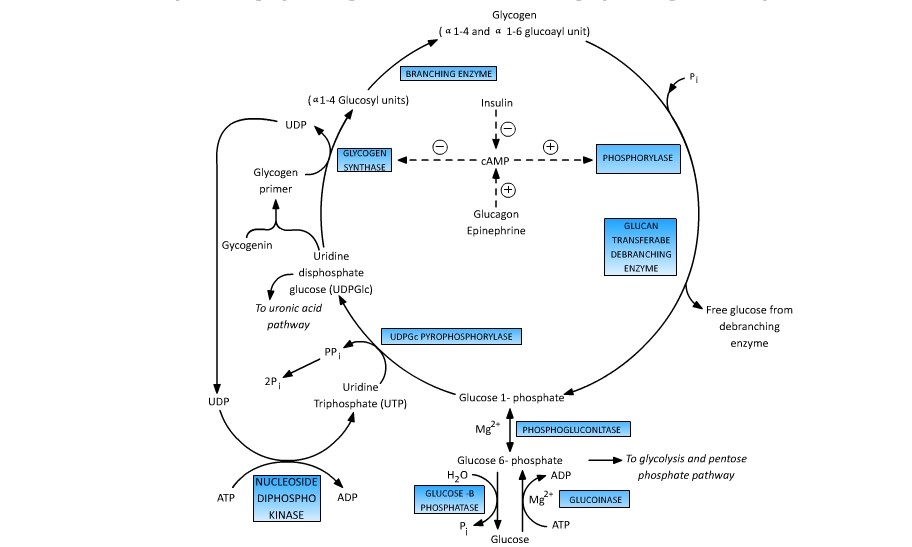
4. У јетри, и у мањој мери у бубрезима (**не у мишићима**) налази се ензим глукозо-6-фосфатаза, који разлаже глукозо-6-фосфат до глукозе, која одлази у циркулацију. Глукозо-6-фосфатаза се налази у лумену глатког ендоплазматичног ретикулума. Генетски поремећај транспортера глукозо-6.фосфата може узроковати један од облика болести складиштења гликогена, гликогенозу типа 1 (Табела 1)

Табела 1. Болести складиштења гликогена

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Врста** | **Назив** | **Недостатак ензима** | **Клиничка слика** |
| 0 | \_ | гликоген синтаза | хипогликемија; хиперкетонемија; рана смрт |
| Ia | Von Gierke-ова болест | глукозо-6-фосфатаза | накупљање гликогена у јетри и бубрежним тубулима; хипогликемија; лактатн аацидоза; кетоза; хиперлипидемија |
| Ib | \_ | транспортер глукозо-6-фосфата у ендоплазматски ретикулум | као тип Ia; неутропенија и смањена функција неутрофила која доводи до повратних инфекција |
| II | Помпеова болест | лизозомска α1,4 и α1,6 глукозидаза | накупљање гликоген ау лизозомима: јувенилни облик, мишићна хипотонија, смрт због срчаног застоја пре друге године; адултни облик, мишићна дистрофија |
| IIIa | Форбеова или Коријева болест | ензим дегранања | хипогликемија у гладовању; хепатомегалија у детињству; накупљање карактеристичних разгранатих полисахарида |
| IIIb | лимитирана декстриноза | јетрени ензим гранања | као тип IIIa, али без мишићне слабости |
| IV | Андерсенова болест | ензим гранања | хепатоспленомегалија; накупљање полисахарида с малим бројем места гранања; смрт због затајења срца или оштећење јетре у првој години живота |
| V | Mc Ardle-ов синдром | мишићна фосфорилаза | слабо подношење мишићне активности; абнормално висок висок мишићни гликоген (2,5-4%); ниска концентрација лактата у крви након вежбања |
| VI | Херсова болест | јетрена фосфорилаза | хепатомегалија; накупљање гликогена у јетри; умерена хипогликемија; добра прогноза |
| VII | Таруова болест | мишићна и еритроцитна фосфофруктокиназа-1 | слабо подношење мишићне активности; абнормално висок мишићни гликоген (2,5-4%); ниска концентрација лактата у крви након вежбања; хемолитичка анемија |
| VIII |  | јетрена фосфорилаза-киназа | хепатомегалија; накупљање гликогена у јетри; умерена хипогликемија; генерално добра прогноза |
| IX |  | јетрена и мишићнафосфорилаза-киназа | хепатомегалија; накупљање гликогена у јетри и мишићима; умерена хипогликемија; генерално добра прогноза |
| X |  | сАМР- зависна протеин киназа | хепатомегалија; накупљање гликогена у јетри |

***Регулација гликогенезеи гликогенолизе***

Одржавање гликемије у физиолошким границама је од изузетног значаја, тако да су сви метаболички процеси који утичу на концентрацију глукозе у крви строго регулисани. У јетри се у стању ситостиубрзава синтеза гликогена, док се његова разградња појачава у току гладовања. У ћелијама мишићног ткива гликоген се троши, односни разграђује у току интензивног мишићног рада, а акукмулира се у стању када мишићи идмарају. Реакције гликогенезе и гликогенолизе су одвојено контролисане, али регулаторни механизми показују сличности јер их регулишу исти алостерни ефектори и хормони (слика 5).



Слика 5. Регулација гликолизе и глуконеогенезе

Гликоген синтаза и гликоген фосфорилаза су регулисане алостерно и ензимски катализованом ковалентном модификацијом која је под контролом хормона.

**Алостерна регулација**

Алостерна регулација метаболизма гликогена заснива се на супротном деловању алостерних ефектора на две супротне реакције које катализују гликоген-синтаза и гликоген-фосфорилаза. Брзина реакција које катализују ова два ензима у зависности је од нивоа метаболита и енергије која је ћелији потребна. **Глукозо-6-фосфат и АТР делују као алостерни активатори гликоген синтазе**, док су у исто време алостерни инхибитори гликоген-фосфорилазе. АМР има супротан ефекат на ове ензиме од АТР-а и глукозо-6-фосфата.

**Ковалентне модификације фосфорилација/дефосфорилација**

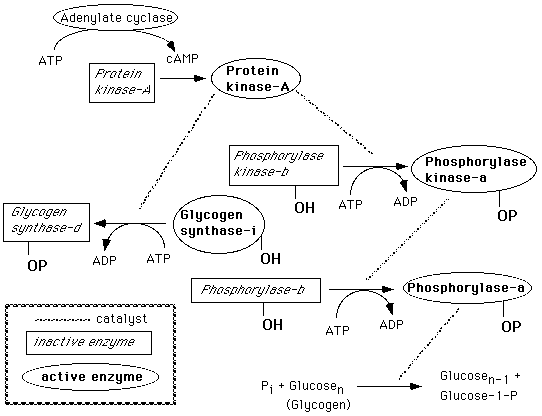
Гликоген синтаза постоји у два облика: ***гликоген-синтаза-а* која је дефосфорилисан и активна** и *гликоген-синтаза-б* која је фосфорилисана и неактивна. Гликоген-синтаза-б је под алостерном контролом: инхибирају је физиолошке концентрације ATP, ADP и Pi. Инхибиција се може превазићи само високим концентрацијама глукозо-6-фосфата. У мишићима је концентрација глукозо-6-фосфатаврло ниска тако да је гликоген-синтаза-б углавном неактивна. Фосфорилација гликоген-синтазе је катализована са неколико различитих киназа које су регулисане са неколико других гласника: сАМР, Са2+, диацилглицерола. Фосфорилацију гликоген-синтазе може вршити више различитих протеин-киназа. Гликоген-синтаза је тетрамер састављен из само једне врсте субјединица, али садржи 9 различитих серинских остатака који се могу фосфорилисати. Постоји 7 различитих киназа које учествују у процесу фосфорилације, тј. инактивације гликоген-синтазе. Механизми регулације активности гликоген-синтазе процесима фосфорилације/дефосфорилације су регулисани хормонима који преко својих секундарних гласника доводе до активације односно инактивације овог ензима у ћелији.

**Хормонска контрола гликогенезе и гликогенолизе**

Метаболизам гликогена је регулисан у ћелијама јетре деловањем глукагона, адреналина, норадреналина и инсулина. Глукагон делује на метаболизам гликогена преко секундарног гласника сАМР-а који доводи до повећане количине фосфорилисаних облика ензима који учествују у метаболизму гликогена тако да се метаболизам усмерава у правцу разградње гликогена пошто се активира гликоген-фосфорилаза, док је гликоген-синтаза инактивна (слика 6) Адреналин на метаболизам гликогена делује такође путем секундарног гласника. Везивање адреналина за адренергичне рецепторе доводи до активације фосфатидилинозитолског пута. Активација фосфолипазе С доводи до разлагања фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата на инозитол-1.4.5-трифосфат и 1,2.диацилглицерол. Диацилглицерол активира протеин-киназу С која фосфорилацијом инактивира гликоген-синтазу. Инозитол-трифосфат доводи до повећања концентарције Са2+ јона, који се такође понаша као секундарни гласник, активира фосфорилазу-киназу и потом гликоген-фосфорилазу. . Ефекат дејства адреналин аје појачана гликогенолиза и пораст концентрације глукозе у крви.

Метаболизам гликогена у мишићима је под дејством адреналин, норадреналина и инсулина, док глукагон не делује на мишићне ћелије које не садрже глукагонске рецепторе.

Инсулин делује антагонистички адреналину и глукагону и у мишићима и у јетри, инхибирајући гликогенолизу. Он повећава активност фосфопротеин-фосфатазе-1. На тај начин, инсулин доводи до дефосфорилације гликоген-фосфорилазе и инхибиције гликогенолизе, док дефосфорилација гликоген-синтазе претвара овај ензим у активан облик на тај начин стимулише гликогенезу.

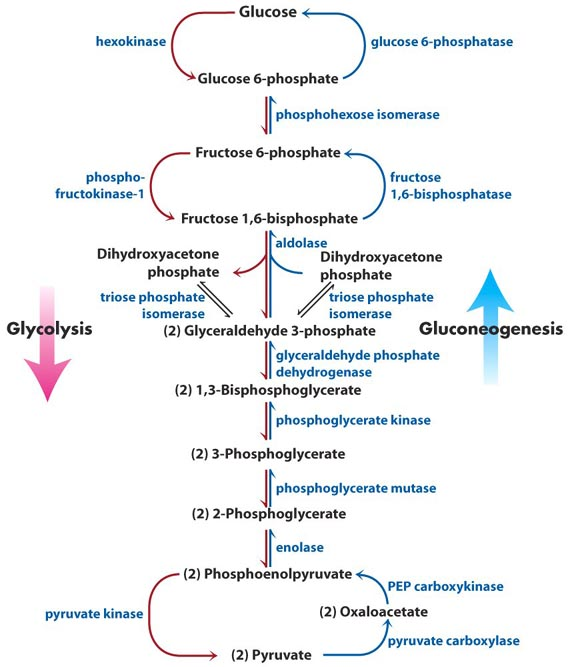


Слика 6. Регулације гликоген синтазе и гликоген фосфорилазе

**ГЛУКОНЕОГЕНЕЗА**

Глуконеогенеза је процес синтезе глукозе из неугљенохидратних прекурсора. Овај процес има важну улогу у одржавању гликемије у стању гладовања. Стално снабдевање глукозом је важно нарочито за мозак и еритроците, a какo су резерве гликогена из јетре довољне за највише 18 сати гладовања, глуконеогенеза је кључна у одржавању гликемије након тог периода. Прекурсори глукозе су једињења са три или четири угљеникова атома, као што су лактат, пируват, глицерол и глукогене аминокиселине. Кетогене аминокиселине као и ацетил-СоА нису прекурсори глуконеогенезе, тако да се ни масне киселине не могу конвертовати у глукозу. Главна ткива у којима се одвија глуконеогенеза су јетра и бубрези

Три иреверзибилне реакције гликолизе које катализују хексокиназа, фосфофруктокиназа-1 и пируват-киназа онемогућују једноставан обрт гликолизе у синтезу глукозе. У процесу глуконеогенезе ове реакције се заобилазе другим реакцијама, док се седам реверзибилних реакција гликолизе одвија и у глуконеогенези(Слика 7)



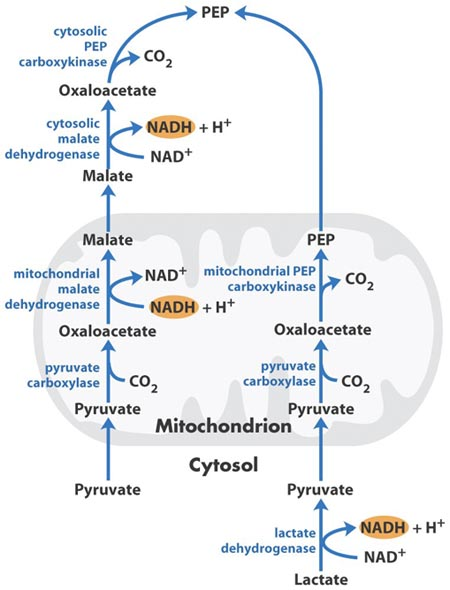
Слика 7. Реакције гликолизе и глуконеогенезе

1. *Конверзија пирувата у фосфоенолпируват* се дешава у две реакције. Пируват најпре из цитосола прелази у митохондрије, где се помоћу пируват карбоксилазе преводи у оксалацетат. Пируват карбоксилаза има биотин као простетичну групу и он активно учествује у карбоксилација пирувата. Најпре се у присуству АТР-а врши карбоксилација биотина везивањем СО2, при чему настаје карбокси-биотин-апоензим, а онда долази до преноса активиране карбоксилне групе са карбокси-биотина на пируват, при чему настаје оксалацетат



Пируват-карбоксилаза се налази у митохондријама хепатоцита и ћелија бубрега. То је регулаторни ензим процеса глуконеогенезе јер је он главно место деловања алостерног модулатора ацетил-СаА, који га активира. Оксалацетат не може да прође кроз унутрашњу мембрану митохондрија, па се у митохондријама под дејством митохондријалне малат дехидрогеназе редукује у малат који може да прође у цитосол, где се под дејством цитосолне малат дехидрогеназе враћа у оксалацетат. Створени оксалацет се у реакцији катализованој пируват карбоксикиназомдекарбоксилише и фосфорилише у фосфоенолпируват. Енергију за ову реакцију обезбеђује GTP који се хидролизује у GDР.

У случају да се пируват добије оксидацијом лактата у цитосолу оксалацетат се преводи у фосфоенолпируват у митохондријама, помоћу митохондријске фосфоенол-пируват-карбоксикиназе. Будући да се оксидацијом лактата у цитосолу “осигурава” NADH потребан за глуконеогенезу, није потребно “пребацивање” NADH из митохондрија у цитосол. У зависности од количине лактата иNADH у цитоплазми зависи и који од ова два пута ће организам користити за синтезу PEP (слика 8).



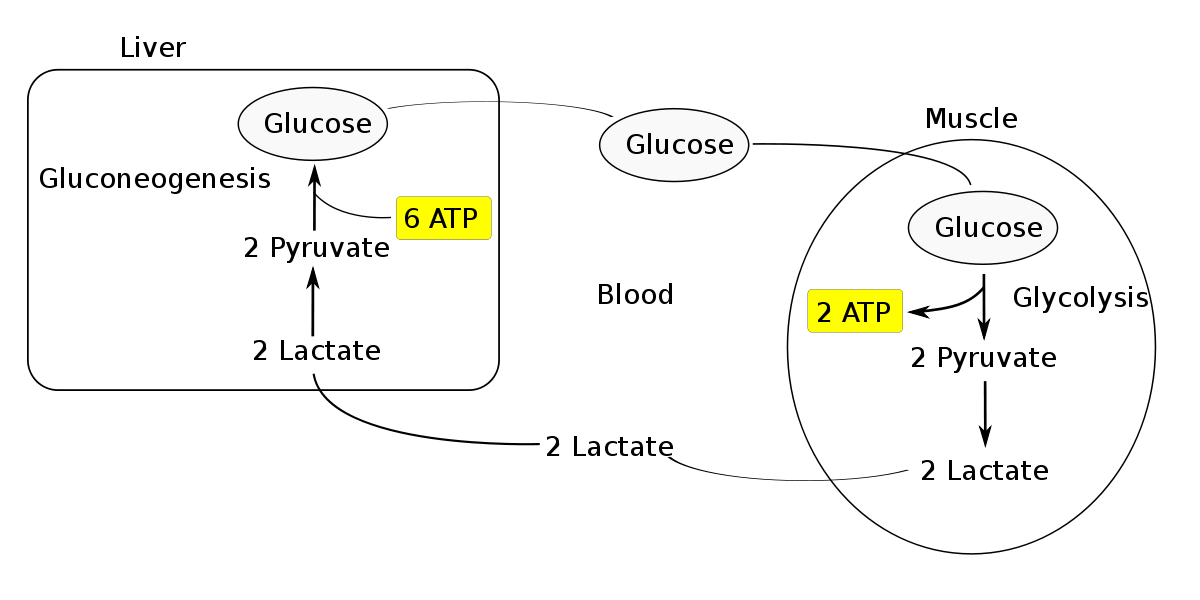
Слика 8. Превођење пирувата у фосфоенолпируват

1. *Конверзија фруктозо-1,6-бифосфата у фруктозо-6-фосфат.* Након добијања фосфоенол-пирувата у глуконеогенези настављају се реакције које су присутне и у гликолизи, све док се не добије фруктозо-1,6-бифосфат. Како је реакција којиу катализује фосфофруктокиназа-1, а која функционише у гликолизи, превођење фруктозо-1,6-бифосфата у фруктозо-6-фосфат се врши помоћу другог ензима – фруктозо-1,6-бифосфатазе. Ова реакција је егзергонична и иреверзибилна, и, као и у случају гликолизе, најважније је регулаторно место глуконеогенезе.
2. *Конверзија глукозо-6-фосфата у глукозу*. Ово је последња енергетска препрека у процесу глуконеогенезе. Ови реакцију катализује ензим глукозо-6-фосфатаза која највећу активност показује у јетри и бубрезима, а није присутна у мишићима. Пошто глукозо-6-фосфат не може да напусти ћелију, мишићни гликоген не може да обезбеди слободну глукозу у крви. Глукозо-6-фосфатаза се разликује од осталих ензима глуконеогенезе по својој локализацији у ћелилји, јер је то мембрански везан ензим који је смештен на површини цистерни глатког ендоплазматичног ретикулума, тако окренута својим активним местома да омогућава хидролизу глукозо-6-фосфата. После дефосфорилације слободна глукоза се протеинским носачем транспортује у цитосол и прелази у крвоток и доприноси обезбеђивању потребне концентрације глукозе у крви.

**Супстрати глуконеогенезе**

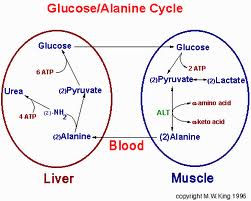
Најважнији прекурсори глукозе у процесу глуконеогенезе су међупроизводи циклуса лимунске киселине и процеса гликолизе. Лактат, глицерол и α-кетокиселине настале дезаминацијом глукогених аминокиселина су кључни супстрати за глуконеогенезу. За процес глуконеогенезе важна су два циклуса који јој обезбеђују супстрате – Коријев циклус и Глукоза-аланин циклус

***Коријев циклус.*** Лактат настаје из пирувата у току анаеробне гликолизе у скелетним мишићима и еритроцитима у реакцији коју катализује лактат-дехидрогеназа. Коријев циклус повезује метаболизам глукозе и стварање лактата у току интензивног мишићног рада, са процесом глуконеогенезе из лактата у јетри. У Коријевом циклусу лактат се у јетри најпре дејством LDH оксидује у пируват, а затим се процесом глуконеогенезе синтетише глукоза, која се опет враћа у мишиће и доступна је за мишићну контаркцију или за попуњавање резерви гликогена (слика9)



Слика 9. Коријев циклус

***Глукоза-аланин циклус.*** α-кето киселине, ако што су пируват, оксалацетат и α-кетоглутарат су метаболити катаболизма аминокиселина. Ова једињења могу да се укључе у циклус лимунске киселине и преко оксалацетата укључе у синтезу фосфоенлпирувата и процес глуконеогенезе. Пируват се ослобађа у мишићима и другим периферним ткивима где се трансаминацијом преводи у аланин. Аланин одлази у јетру где се трансаминацијом преводи у пируват који служи као прекурсор глукозе или се оксидује у циклусу лимунске киселине. Овај процес трансаминације пирувата у аланин и обрнуто назива се глукоза-аланин циклус. Његова улога је рециклизација угљеникових атома између мишића и јетре и достављање аминског дела катаболизованих аминокиселина у јетру за екскрецију у виду урее(слика 10)



Слика 10. Глукоза-аланин циклус

***Енергетски ефекти глуконеогенезе***

Збирна реакција конверзије пирувата у глукозу приказана је једначином:

2 пирувата **+ 4 ATP + 2 GTP** + 2NADH + 6 H2О 🡪 Глукоза + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2NAD+ + 2H+

У енергетском смислу, чини се да је глуконеогенеза расипнички процес, пошто се троше **четири молекула високоенергетских фосфата**. Међутим, у организму постоје одређене ситуације, као што је претећа **хипогликемија,** или када настаје **прекомерно ослобађање лактата,** када **глукоза мора да се синтетише**, чак и по цену енергетског дефицита.

Колико „кошта“ синтеза глукозе процесом глуконеогенезе? Табела 2

Табела 2. Енергетски аспект глуконеогенезе

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Од лактата:** | Пyруват карбоксилаза (2x пyруват) | -2 ATP |
|  | PEP карбоксикиназа | -2 GTP = -2 ATP |
|  | Фосфоглицерат киназа (2x 3-фосфоглицерат) | -2 ATP |
|  | Лактат дехидрогеназа | +2 NADH |
|  | Глицералдехид-3Pдехидрогеназа | -2 NADH |
|  | **Укупна „цена“ за молекул глукозе** | **-6 ATP** |
|  |  |  |
| **Од аланина:** | Пyруват карбоксилаза (2x пyруват) | -2 ATP |
|  | PEP карбоксикиназа | -2 GTP = -2 ATP |
|  | Фосфоглицерат киназа (2x 3-фосфоглицерат) | -2 ATP |
|  | Глицералдехид-3Pдехидрогеназа | -2 NADH = -6 ATP |
|  | **Укупна „цена“ за молекул глукозе** | **-12 ATP** |

***Регулација глуконеогенезе***

Фактори који регулишу глуконеогенезу су доступност супстрата, присуство алостерних ефектора и хормони. У стању ситости, када је концентрација глукозе у крви висока, метаболизам глукозе је усмерен ка конзервирању енергије: стимулисана је гликолиза (праћена стварањем ацетил-СоА који се користи за синтезу масних киселина) и гликогенеза. У стању гладовања, стимулисани су процеси којима се обезбеђује глукоза – гликогенолиза и глуконеогенеза. Регулација глуконеогенезе је реципрочна у односу на регулацију гликолизе, што збначи да су негативни ефектори гликолизе позитивни ефектори глуконеогенезе. Регулаторни ензими глуконеогенезе су они који катализују иреверзибилне реакције овог процеса, који иначе замењују ензиме иреверзибилних реакција гликолизе, а то су глукозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6-бифосфатаза и пируват карбоксилаза и РЕР-карбоксикиназа.

1. ***Доступност супстрата****.* Расположивост прекурсора глуконеогенезе, пре свега гкукогених аминокиселина у хепатоцитима, повећава синтезу глукозе у јетри. Смањен ниво инсулина мобилише аминокиселине и мишићних протеина и тако обезбеђује супстрате за глуконеогенезу
2. ***Алостерна регулација***

AMP, цитрат и фруктозо-2,6-бисфосфат имају обрнути учинак на фосфофруктокиназу 1 гликолизе и фруктозо-1,6-бисфосфатазу глуконеогенезе.

У ГЛИКОЛИЗИ

* AMP активира фосфофруктокиназу,
* Цитрат инхибира фосфофруктокиназу
* Фруктоза 2,6 бифосфат активира фосфофруктокиназу

У ГЛУКОНЕОГЕНЕЗИ

* AMP инхибира фруктозо-1,6-бисфосфатазу.
* Цитрат активира фруктозо-1,6-бисфосфатазу.
* Фруктоза 2,6 бифосфат инхибира фруктозо-1,6-бисфосфатазу.

- Пируват киназа и пируват карбоксилаза се такође реципрочно регулиШу; ензим гликолизе инхибира ATP, ензим глуконеогенезе инхибира ADP.

## У ГЛИКОЛИЗИ

* Фруктоза-1,6 бифосфат активира пируват киназу
* ATP инхибира пируват киназу
* Аланин инхибира пируват киназу

У ГЛИКОНЕОГЕНЕЗИ

* ADP инхибира пируват карбоксилазу
* Ацетил-CoA активира пируват карбоксилазу
* ADP инхибира фосфоенол пируват карбоксилазу

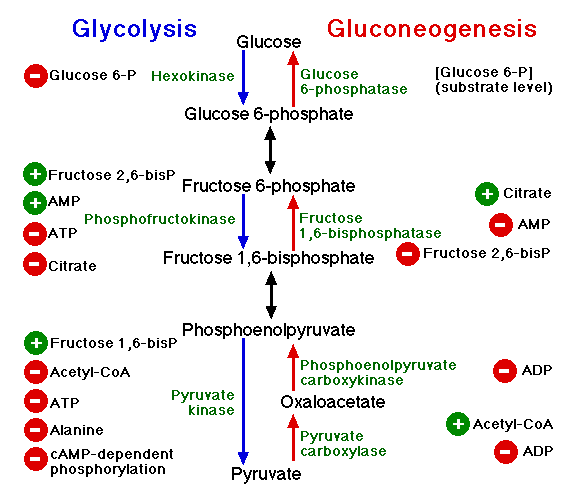
Стварање слободне глукозе је важна регулаторна тачка – активност ензима глукозо-6-фосфатазе

Ендоплазматски ензими Т1, Т2, Т3 омогућавају стварање глукозе из глукозо-6-фосфата. Глукозо-6-фосфатаза се налази САМО у јетри и у мањој мери у бубрезима. Стабилизују је SP-протеини (везују Ca2+) и есенцијални су за њену активност. Глукозо-6-фосфат је потребно пренети у ЕР (ендоплазматски ретикулум) пре дејства ензима глукозо-6-фосфатазе.

На слици 11. Приказани су ефектори регулаторних ензима гликолизе и глуконеогенезе.

1. ***Хормонска регулација глуконеогенезе***

Најважнији хормон у регулацији глуконеогенезе је глукагон који делује тако што мења концентрацију алостерних ефектора, пре свега снижавајући концентрацију фруктозо-2,6-бифосфата који је снажан негативни ефектор фруктозо-1,6-бифосфатазе. Глуконеогенеза се такође контролише и на нивоу превођења пирувата у фосфоенолпируват. Глукагон и катехоламини преко секундарних гласника доводе до фосфорилације и инактивације пируват-киназе чиме се смањује конверзија фосфоенолпирувата у пируват. Пируват се усмерава ка синтези глукозе путем глуконеогенезе. Пируват киназу алостерно инхибирају АТР и аланин. Присуство АТР-а значи да у ћелији постоји енергија, а аланин је суфицитаран супстрат за глуконеогенезу. Недостатак енергије, тј. Пораст концентрације АDP инхибира и пируват карбоксилазу и РЕР-карбоксикиназу. Ацетил-СоА алостерно активира пируват карбоксилазу. Сви ови видови регулације су краткорочни, док се дугорочна регулација постиже регулацијом синтезе РЕР-карбоксикиназе. Количина овог ензима се повећава у одговору на пролонгирану стимулацију глукагоном, што се дешава у стању гладовања или неадекватне исхране.



Слика 11. Алостерни ефектори ензима гликолизе и глуконеогенезе